



①⑨ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 35 763 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/07**

②① Aktenzeichen: 199 35 763.3  
②② Anmeldetag: 27. 7. 1999  
④③ Offenlegungstag: 8. 2. 2001

**DE 199 35 763 A 1**

⑦① Anmelder:  
Jenning, Volkhard, Dr., 28259 Bremen, DE

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder

⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
WO 97 31 620 A2

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ **Zusammensetzung eines Redoxsystems zur Stabilisierung von Retinoiden in Präparaten zur äußerlichen Anwendung**

⑤⑦ Retinol und Retinaldehyd sind chemisch instabil. Bisherige topische Produkte, welche besagte Retinoide stabilisieren, sind unangenehm in der Anwendung, enthalten toxikologisch bedenkliche Stabilisatoren oder müssen unter Verwendung eines Inertgases hergestellt und abgefüllt werden. Die zu entwickelnden topischen Produkte sollen diese Nachteile überwinden.

Durch ein spezielles Schutzsystem auf Basis natürlicher Stoffe ist es gelungen, Retinoide selbst in Gegenwart von Sauerstoff chemisch zu stabilisieren. Dieses Schutzsystem besteht aus einem Redoxsystem aus Ascorbinsäure und mindestens einem pflanzlichen Polyphenol in Kombination mit einem Puffer einer schwachen Carbonsäure und ihres Salzes und befindet sich in einem speziellen topischen Vehikel mit kontinuierlicher Wasserphase. Das Vehikel weist einen neutralen pH-Wert auf und ist angenehm in der Anwendung.

Die Emulsion, die stabiles Retinol oder Retinaldehyd enthält, eignet sich für ein breites Spektrum dermatologischer und kosmetischer Anwendungen (z. B. Aknemittel, Hautregeneration).

**DE 199 35 763 A 1**

Die Erfindung betrifft die Zusammensetzung eines Redoxsystems zur Stabilisierung von bestimmten Retinoiden in einer Emulsion mit kontinuierlicher Wasserphase zur topischen Anwendung. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf die Stabilisierung von Retinol und Retinaldehyd durch ein spezielles Redoxsystem aus Ascorbat/Phenolat(en) und einem speziellen Puffer.

Topische Produkte mit Retinol (Vitamin A) oder Retinaldehyd (Retinal) haben in den letzten Jahren großes Interesse erfahren, da diese die Differenzierung epithelialer Gewebe beeinflussen. Aufgrund des konjugierten Polyensystems sind die Moleküle aber in hohem Maße, insbesondere in Gegenwart von Wasser und Sauerstoff, chemisch instabil (Clum, C. E. und Wang, J. C. T., Stabilized retinoid containing skin care composition, WO 93/00085, 1993). Eine Möglichkeit zur Stabilisierung besteht in der technologischen Formulierung der Vehikel als wasserfreie Zubereitungen (Dulak, M. P., und Zecchino, J. R., Anhydrous cosmetic preparations, US 4888363, 1987), Wasser-in-Öl Emulsionen (Clum, C. E. und Wang, J. C. T., Stabilized retinoid containing skin care composition, WO 93/00085, 1993) oder Emulsionen mit hohem Anteil (30% und höher) von Glycerol (Afriat, I., Gagnebien, D., Stable composition containing a water-sensitive cosmetic and/or dermatological active agent, US 5703041, 1996). Diese Zubereitungen sind häufig aber unangenehm in der Anwendung, da sie klebrig, okklusiv und quellend sind, der Haut Feuchtigkeit entziehen und einen fettigen Glanz auf der Haut hinterlassen können.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung spezieller Stabilisatorsysteme (Liu et al., Retinoid compositions, WO 96/07396, 1996). Dieses spezielle Stabilisatorsystem besteht aus mindestens einem Metallchelator und/oder lipophilen Antioxidanz, gegebenenfalls auch einem hydrophilen Antioxidanz. Die bevorzugt verwendeten Metallchelatoren (Natriumethylendiamintetraessigsäure) und lipophilen Antioxidantien (Butylhydroxytoluol) stellen synthetische Stabilisatoren dar, über deren toxikologische Bedenklichkeit in letzter Zeit vermehrt diskutiert wird. Stattdessen bietet sich die Verwendung natürlicher Antioxidantien und Synergisten an. Die antioxidativen Eigenschaften dieser z. B. Vitamine (Tocopherol, Ascorbinsäure, Carotin) sind bestens belegt und sie werden sehr breit in der Pharmazie, Kosmetik und Lebensmittelindustrie angewendet. Die antioxidativen Eigenschaften von pflanzlichen Polyphenolen sind bekannt. Polyphenole aus z. B. der Pflanze *Camelia sinensis*, zeigen antioxidative Wirkung auf Rapsöl (Zandi, P., Gordon, M. H., Antioxidant activity of extracts from old tea leaves, Food Chemistry 64, 285–288, 1999). Quercetin, ein Flavonolglykon, wird als Antioxidanz für ungesättigte Fettsäuren in Kosmetika empfohlen (Aebi et al., Kosmetika, Riechstoffe und Lebensmittelzusatzstoffe, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Seite 14, 1978). Rutin, ein Glykosid des Quercetins, wird zum Schutz von Ascorbinsäurederivaten in kosmetischen Zubereitungen eingesetzt (Janistyn, H., Taschenbuch der modernen Parfümerie und Kosmetik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 4. Auflage, Seite 562, 1974). Die Verwendung von Flavonoiden in Kosmetika zum Schutz von instabilen Stoffen ist Gegenstand einer Patentanmeldung (Lanzendörfer et al., Use of flavonoids for protecting unstable cosmetic active substances and constituents in cosmetic and dermatological formulations, WO 96/18380, 1996). Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Stoffen, synergistischer und inhibitorischer Art, sind ebenso bekannt. Insbesondere ist der Synergismus von Rutin und Vitamin C bei der Bekämpfung und Prävention des Skorbuts lange bekannt (Rusznayak, S., Szent-Györgyi, A., Vitamin P: Flavonols as vitamin, Nature 138, 27, 1936). Trotz dieser im allgemeinen bekannten Schutzwirkungen genannter Stoffe sind keine Beispiele bekannt, in denen durch diese natürlichen Stabilisatoren eine ausreichende Stabilität von Retinol oder Retinaldehyd in topischen Produkten erreicht wurde. Ein Grund hierfür liegt in der hohen Instabilität der natürlichen Antioxidantien. Außerdem können einige natürliche Antioxidantien, z. B. Tocopherol, Ascorbinsäure,  $\beta$ -Carotin (Fuchs, J., Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR- $\alpha$ -tocopherol, L-ascorbic acid and  $\beta$ -carotene in cutaneous photoprotection, Free Radical Biology & Medicine 25, 848–873, 1998) oder Flavonoide (Ohshima, H. et al., Antioxidant and pro-oxidant actions of flavonoids: effects on DNA damage induced by nitric oxide, peroxynitrite and nitroxyl anion, Free Radical Biology and Medicine 25, 1057–1065, 1998) sogar prooxidative Wirkungen auf Lipide entfalten.

Die Herstellung von retinoidhaltigen Produkten erfolgt in der Regel unter Verwendung von Inertgas (z. B. Argon) und Gelblicht. Auch für die Abfüllung wird eine Spülung mit Inertgas empfohlen (Clum, C. E. und Wang, J. C. T., Stabilized retinoid containing skin care composition, WO 93/00085, 1993). Zubereitungen, die in Gegenwart von Sauerstoff, z. B. im Packmittel, insbesondere nach dessen Anbruch, oder nach der Auftragung auf die Haut das Retinoid stabilisieren, sind weder durch technologische Maßnahmen, noch durch Verwendung von Stabilisatorsystemen bisher entwickelt wurden.

Die Aufgabe bestand daher darin, unter Verzicht auf toxikologisch umstrittenen Stabilisatoren, Retinol und/oder Retinaldehyd in einem Vehikel mit kontinuierlicher Wasserphase, welches angenehm in der Anwendung ist, insbesondere auch in Gegenwart von Sauerstoff zu stabilisieren. Die Stoffkombinationen und Vehikel sind dabei so zu wählen, daß prooxidative Effekte unterbunden werden.

Es war somit überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß eine spezielle Kombination von mindestens zwei Redoxpaaren, in Verbindung mit einem speziellen Puffer und speziellen Vehikel gemäß Anspruch 1 die Lösung dieser Aufgabe darstellen würde.

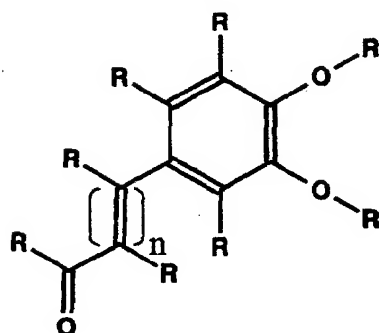
Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Schutzsystems sind Gegenstand der Unteransprüche.

Gegenstand der Erfindung sind Emulsionen zur topischen Anwendung, die bestimmte Kombination aus mindestens zwei Redoxpaaren und einem Puffer enthalten und Retinoide chemisch stabilisieren. Der Begriff Emulsion wird hier als Überbegriff in seinem weitesten Sinne verwendet und beschreibt die Verteilung einer diskontinuierlichen Phase in einer kontinuierlichen Phase. Sowohl die kontinuierliche als auch die diskontinuierliche Phase können dabei flüssig, halbfest oder fest, aber nicht gasförmig, vorliegen. In diesen Sinne sind auch Suspensionen, Cremes, Salben, Dispersionen und verfestigte Emulsionen eingeschlossen. Die Begriffe Retinoide, Retinol, Retinaldehyd und Retinolester werden hier in ihrem weitesten Sinne verstanden und schließen all-trans als auch Isomere (z. B. 13-cis, 9-cis, 9,11-dicis) Moleküle ein. Die Stabilität der Retinoide kann durch Messung der Anfangskonzentration in der Emulsion und der Konzentration nach bestimmten Lagerintervallen bestimmt werden. Die Bestimmung der Konzentrationen kann nach einer HPLC Methode oder mit UV Spektroskopie erfolgen (Deutsches Arzneibuch 1997, DAB 1997, 12. Ausgabe, 1997). Als ausreichend stabile Formulierungen werden solche verstanden, die nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C in verschlossenen Glasgefäßen,

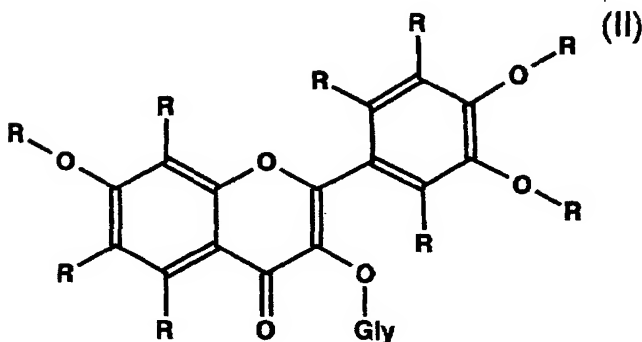
die zu 1/3 mit der Zubereitung und mit 2/3 Luft gefüllt sind, noch mehr als 60% der Ausgangskonzentration des Wirkstoffs enthalten.

Der erste Bestandteil dieses Redoxsystems ist Ascorbinsäure oder ein Derivat der Ascorbinsäure. Derivate der Ascorbinsäure sind insbesondere Dehydroascorbinsäure und Ester der Ascorbinsäure, z. B. Ascorbylglycoside, Ascorbylpalmitat, Ascorbyldipalmitat, verschieden Salze der Ascorbylphosphate, Dehydroascorbinsäure oder andere Derivate der Ascorbinsäure oder Mischungen daraus. Diese Stoffe werden in einer Konzentration von 0,01 bis 15%, insbesondere in einer Konzentration von 0,1–1,0%, bezogen auf die gesamte Emulsion, eingesetzt.

Ein zweiter essentieller Bestandteil dieses Redoxsystems ist ein Polyphenol mit einer Katecholstruktur, die mit einem Carbonyl-Kohlenstoffatom konjugiert ist. Die allgemeine Struktur dieser Stoffe ist in der allgemeinen Formel (I) gezeigt, wobei R für beliebige, verschiedene oder gleiche Reste steht und n Werte zwischen 0 und 20 annehmen kann.



Beispiele dieser Polyphenole mit besagten Strukturmerkmalen sind Cynarin, Rosmarinsäure, Ferulasäure, Gallensäure, Curcumin, Chlorogensäure, Aesculetin, Ellagsäure, Tellimagrandin II, oder Derivate der Stoffe. Quercetin, obwohl es der allgemeinen Formel (I) entspricht, wird ausdrücklich ausgenommen. US 566367 (Burger et. al., Skin care compositions containing naringenin and/or quercetin and a retinoid, 1997) beschreibt die Verwendung von Hautpflegeprodukten mit einer Kombination aus einem Retinoid und Naringenin und/oder Quercetin, da diese synergistisch die Keratinozytendifferenzierung inhibieren. Naringenin entspricht nicht der allgemeinen Formel (I). Da Quercetin der allgemeinen Formel (I) entspricht, wird es für die vorliegende Erfindung, obwohl der Zweck hier die chemische Stabilisierung ist, ausgeschlossen. Insbesondere ist das Polyphenol ein Flavonolglycosid mit Katecholstruktur. Die allgemeine Struktur dieser Flavonolglycoside ist in der allgemeinen Formel (II) gezeigt, wobei R für beliebige, verschiedene oder gleiche Reste steht und Gly ein Zuckerrest darstellt.



Beispiele geeigneter Stoffe sind Troxerutin, Quercitrin, Hyperosid, Diosmin oder Rutin. Flavonoide, die nicht durch die vorliegende Erfindung erfaßt werden sind Flavanone und Flavone (die Begriffe werden definiert in: Bors et al., Interactions of flavonoids with ascorbate and determination of their univalent redox potentials: a pulse radiolysis study, Free Radicals in Biology and Medicine 19, 45–52, 1995). Die Konzentrationen dieser Polyphenole betragen 0,01 bis 15%, insbesondere 0,1 bis 1,0%, bezogen auf die gesamte Emulsion. Die Polyphenole können auch in Form von Pflanzenausgüssen angewendet werden, welche die spezifizierten Stoffe enthalten. Beispiele dieser Pflanzen sind Chamomilla Arten, Calendula Arten, Camellia Arten, Arnica Arten, Fagopyrum Arten, Saphora Arten, Citrus Arten oder Ginkgo biloba. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zwei oder mehr der spezifizierten Polyphenole eingesetzt.

Ein dritter essentieller Bestandteil der Erfindung ist ein Puffer zur pH-Wert-Einstellung. Dieser Puffer ist die Mischung einer schwachen Säure oder schwachen Base mit ihrem jeweiligen Salz. Die Einsatzkonzentration dieses Puffers liegt bei 0,1 bis 30%, insbesondere bei 0,5 bis 5,0%. Der eingestellte pH-Wert liegt bei  $7 \pm 1,8$ , insbesondere bei 6,5–7,5. Geeignete Puffer sind Weinsäure/Natriumtartrat, Oxalsäure/Natriumoxalat, Malonsäure/Natriummalonat, Zitronensäure/Natriumcitrat, Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat oder Natriumdihydrogenphosphat/Natriumhydrogenphosphat. Statt Natrium können auch andere Salze verwendet werden. Schwach basische Puffer sind insbesondere organische Stickstoffverbindungen und deren Salze.

Die Erfindung enthält spezielle Retinoide. Diese sind polarer als Retinopalmitat und instabiler als Tretinoin. Diese Retinoide sind Retinaldehyd, Retinol und Ester des Retinols mit kurzkettigen Fettsäuren (4 oder weniger Kohlenstoffatome). Verschiedene Isomere dieser Moleküle sind ebenso eingeschlossen. Die Konzentration der Retinoide beträgt

0,01–15%. Das Retinoid ist insbesondere Retinol und/oder Retinaldehyd.

Das Redoxsystem, der Puffer und das Retinoid befinden sich in einem speziellen Vehikel zur Applikation auf der Haut. Dieses Vehikel ist eine physikalisch stabile Emulsion bestehend aus einer Ölphase, einer Wasserphase und Stoffen, welche die physikalische Stabilität der Emulsion erhöhen. Die Wasserphase dieser Emulsion ist kontinuierlich und kann z. B. durch ein rasches Lösungsvermögen für hydrophile Farbstoffe oder durch die Mischbarkeit mit Wasser charakterisiert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Wasserphase einen Gelbildner und ein C<sub>5-7</sub>-Polyol (z. B. Xylitol, Mannitol oder Glucose) oder ein Oligosaccharid und einen Stoff der als Kristallisationsunterdrücker oder -verzögerer wirkt. Der Kristallisationsunterdrücker ist insbesondere die nichtkristallisierende Sorbitollösung 70%. Dieser Kristallisationsunterdrücker kann durch katalytische Hydrierung von Stärkehydrolysaten hergestellt werden. Bevorzugte Gelbildner sind Alginat, Zellulosederivate, Xanthan Gummi, Stärke, -derivate, Aerosil®-Typen, Bentonite, Glycerolmonostearat, Poloxamer 127 oder polyelektrolytischen Polymeren, wie z. B. Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose oder Carrageenan.

Diese Emulsion enthält bevorzugt kein Natriummethylen diamintetraessigsäure (NaEDTA) oder Derivate davon und keine synthetischen lipophilen Antioxidantien wie Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA). Das natürliche lipophile Antioxidanz Tocopherol interagiert unvorteilhaft mit dem besagten Redoxsystem und sollte daher in seiner Menge begrenzt werden. Die Konzentration an Tocopherol in der gesamten Emulsion sollte vorteilhaft maximal 5,0% betragen, insbesondere liegt sie unter 0,5%. Ester des Tocopherols, wie z. B. Tocopherolacetat, können hingegen in unbegrenzter Menge in der erfindungsgemäßen Emulsion vorhanden sein.

Die Emulsion enthält vorteilhaft 40–95% Wasser und wird vorteilhaft mit Emulgatoren physikalisch stabilisiert. Beispiele dieser Emulgatoren sind: Myristyl-, Cetyl-, Stearylalkohol, Polysorbate, Sorbitanester, Blockpolymere (z. B. Poloxamere), Glycerolmonofettsäureester (z. B. Glycerolmonostearat), Ester von Polycarbonsäuren und Fettalkohole, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren verestert mit Milchsäure, Zitronensäure oder Weinsäure (z. B. Glycerolstearatcitrat), Pemulen® und Lecithine und quartäre Ammoniumverbindungen (z. B. Cetylpyridiniumchlorid).

Die genannten Komponenten können auch als Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten Komponenten kann die Emulsion weitere kosmetisch oder dermatologisch verwendetet Wirk- und Hilfsstoffe enthalten. Beispiele hierfür sind Vitamine, Aminosäuren, pflanzliche und tierische Extrakte, Antioxidantien, Sonnenschutzmittel, pflanzliche Öle, Antiphlogistika, antimikrobielle Stoffe, Antibiotika, Antipsoriatika, Aknemittel oder Corticoide.

Die besagten Retinoide sind in der besagten Emulsion, selbst in Gegenwart von Luft, chemisch stabil. In geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 Emulsion und 2/3 Luft enthalten, werden nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C 60% und mehr des unzersetzten Wirkstoffs wiedergefunden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Die Gehaltsbestimmungen wurden nach der Bestimmungsmethode des Deutschen Arzneibuchs (Deutsches Arzneibuch 1997, DAB 1997, 12. Ausgabe, 1997) vorgenommen. Die Gehaltsangaben sind stets als Massenanteil w (früher: Gewichtsprozent) ausgedrückt.

#### Beispiel 1

Im Folgenden wird die Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen Emulsion 1 gezeigt, die ein erfindungsgemäßes Stabilisatorsystem enthält. Die Formulierungen V1, V2 und V3 sind Vergleichsbeispiele und entsprechen nicht der Erfindung.

<b>Rohstoff</b>	<b>V1</b>	<b>V2</b>	<b>1</b>	<b>V3</b>
Jojobaöl	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %
Squalen	3,0 %	3,0 %	3,0 %	3,0 %
Mittelkettige Triglyceride	8,0 %	8,0 %	8,0 %	8,0 %
Vaseline	3,0 %	3,0 %	3,0 %	3,0 %
Tocopherolacetat	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,0 %
Retinol	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Glycerolstearatcitrat	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %
Cetarylalkohol	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %
Polyacrylsäure	0,8 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %
Sorbitol	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Natriumtartrat	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Weinsäure	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,3 %
Tromethamol	zur pH Einstellung	zur pH Einstellung	zur pH Einstellung	Zur pH Einstellung
Ascorbinsäure	-	0,2 %	0,2 %	-
Rutin	-	-	0,2 %	0,2 %
Demineralisiertes Wasser	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %

Die sich ausbildenden Redoxpaare in Emulsion 1 dürften Rutin/Rutin-Radikal und Ascorbinsäure/Dehydroascorbinsäure, eventuell vermittelt über ein Monodehydroascorbinsäure-Radikal, sein.

#### Beispiel 2

Die folgende Tabelle 1 vergleicht die Stabilität des Retinols in den nicht erfindungsgemäßen Formulierungen V1 und V2 (Vergleichsformulierungen) des Beispiels 1 bei Lagerung weitestgehend ohne Luft in Aluminiumtuben (AT) und in geschlossenen Glasgefäßen (GG), die 1/3 der Emulsion und 2/3 Luft enthalten. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration angegeben. Die Lagerung erfolgt bei Raumtemperatur (RT) und 40°C, der pH Wert beträgt 6.

Tabelle 1

<b>Zeit (d)</b>	<b>14 Tage</b>		<b>28 Tage</b>		<b>84 Tage</b>	
<b>%</b>	<b>RT</b>	<b>40 °C</b>	<b>RT</b>	<b>40 °C</b>	<b>RT</b>	<b>40 °C</b>
<b>V1, AT</b>	95,6	87,3	88,5	70,2	68,7	44,3
<b>V1, GG</b>	91,7	75,0	80,9	46,6	57,5	10,5
<b>V2, AT</b>	101,6	95,6	99,6	92,1	85,8	58,1
<b>V2, GG</b>	94,8	83,9	85,6	69,1	78,5	33,7

Die Tabelle 1 zeigt, daß Ascorbinsäure alleine die Retinolstabilität verbessern kann, in Gegenwart von Sauerstoff die Stabilität aber unbefriedigend ist und die in dieser Erfindung definierten Stabilitäten deutlich verfehlt werden.

## Beispiel 3

Der Einfluß von Rutin auf die Retinolstabilität kann der Tabelle 2 entnommen werden. Formulierung V3 enthält nur Rutin und keine Ascorbinsäure und ist somit nicht erfindungsgemäß. Die Formulierung 1 enthält hingegen Ascorbinsäure und Rutin und ist somit erfindungsgemäß zusammengesetzt. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Emulsion und 2/3 Luft enthalten und der pH Werte beträgt 6. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

Tabelle 2

Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT	40 °C
<b>1</b>	101,7	96,6	98,9	94,1	101,1	87,7
<b>V3</b>	93,4	73,1	76,9	45,9	55,1	9,1

Die Tabelle 2 zeigt daß Rutin, im Gegensatz zu den Ansprüchen aus WO 96/18380 (Lanzendörfer et al., Use of flavonoids for protecting unstable cosmetic active substances and constituents in cosmetic and dermatological formulations, 1996) in der Formulierung V3 Retinol nicht stabilisiert, vielmehr sogar prooxidativ wirkt. Nur als Bestandteil des erfindungsgemäßen Redoxsystems, in Verbindung mit dem speziellen Puffer und Vehikel, verbessert Rutin die Stabilität des Retinols (1).

## Beispiel 4

Dieses Beispiel zeigt den Einfluß des pH-Werts des Puffers auf die Retinolstabilität. Hierzu wurde der Puffer auf pH 4,5, 6,0 und 7,5 eingestellt. Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Formulierung 1 finden sich in Tabelle 3. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Emulsion und 2/3 Luft enthalten. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

Tabelle 3

Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT	40 °C
<b>1, pH 4,5</b>	98,5	83,6	100,2	85,6	71,8	41,0
<b>1, pH 6,0</b>	101,7	96,6	98,9	94,1	101,1	87,7
<b>1, pH 7,5</b>	99,8	97,1	102,1	95,4	100,6	89,4

Die Tabelle 3 zeigt, daß das Redoxsystem bei Verwendung eines sauren Puffers (pH 4,5) nicht effektiv ist. Erst die Pufferung im neutralen pH Bereich (6,0 und 7,5) führt zu sehr guten Stabilitäten.

## Beispiel 5

Die Erfindung bezieht sich auf Emulsionen mit kontinuierlicher Wasserphase. Als Vergleichsbeispiel wurde eine Wasser-in-Öl Emulsion V4 hergestellt. Dieses Vehikel wird von der Erfindung nicht erfaßt.

	<b>V4</b>
<b>Wollwachsalkohole</b>	<b>3,0 %</b>
<b>Cetarylalkohol</b>	<b>0,25 %</b>
<b>Vaseline</b>	<b>46,75 %</b>
<b>Retinol</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Ascorbinsäure</b>	<b>0,2 %</b>
<b>Rutin</b>	<b>0,2 %</b>
<b>Natriumtartrat</b>	<b>0,5 %</b>
<b>Weinsäure</b>	<b>0,3 %</b>
<b>Sorbitol</b>	<b>5,0 %</b>
<b>Tromethamol</b>	<b>zur Einstellung des pH-Werts auf 6</b>
<b>Demineralisiertes Wasser</b>	<b>ad 100 %</b>

In der Tabelle 4 ist die Stabilität von Retinol in der Wasser-in-Öl-Emulsion V4 mit der Stabilität der Öl-in-Wasser-Emulsion 1 verglichen. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Emulsion und 2/3 Luft enthalten und der pH-Wert beträgt 6. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

Tabelle 4

<b>Zeit (d)</b>	<b>14 Tage</b>		<b>28 Tage</b>		<b>84 Tage</b>	
<b>%</b>	<b>RT</b>	<b>40 °C</b>	<b>RT</b>	<b>40 °C</b>	<b>RT</b>	<b>40 °C</b>
<b>V4</b>	<b>98,4</b>	<b>89,7</b>	<b>92,9</b>	<b>77,3</b>	<b>75,5</b>	<b>46,1</b>
<b>1</b>	<b>101,7</b>	<b>96,6</b>	<b>98,9</b>	<b>94,1</b>	<b>101,1</b>	<b>87,7</b>

Die Tabelle 4 zeigt, daß nur das erfindungsgemäße Vehikel 1 mit kontinuierlicher Wasserphase die Aufgabe der Stabilisierung des Retinols erfüllt.

Beispiel 6

Dieses Beispiel zeigt den Einfluß von Metallchelatoren und synthetischen lipophilen Antioxidantien. Hierzu wurde der erfindungsgemäßen Zubereitung 1 entweder 0,1% Natriummethyldiamintetraessigsäure (2), oder 0,1% Butylhydroxytoluol (3) oder 0,1% Natriummethyldiamintetraessigsäure und 0,1% Butylhydroxytoluol (4) zugefügt. Nach den Ansprüchen aus WO 96/07396 sind diese zur Stabilisierung essentiell nötig. Bei Verwendung der vorliegenden Erfindungen wird, im Gegensatz zu den genannten Ansprüchen, keine weitere Stabilisierung erreicht. Tabelle 5 zeigt, daß auf die toxikologisch bedenklichen Stabilisatoren verzichtet werden kann. Die Lagerung erfolgt in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Emulsion und 2/3 Luft enthalten und der pH-Wert beträgt 6. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt.

Tabelle 5

Zeit (d)	14 Tage		28 Tage		84 Tage	
%	RT	40 °C	RT	40 °C	RT	40 °C
1	101,7	96,6	98,9	94,1	101,1	87,7
2	99,0	94,2	100,0	89,3	99,4	87,4
3	102,2	95,7	99,8	96,5	99,1	88,9
4	99,6	96,7	101,2	95,4	100,7	90,2

Die Beispiele haben gezeigt, daß nur ein spezielles Redoxsystem, und dieses nur in Kombination mit einem speziellen Puffer in einem speziellen Vehikel, den Wirkstoff Retinol in Gegenwart von Sauerstoff zu stabilisieren vermag.

Insgesamt gesehen vereinen die erfindungsgemäßen Emulsionen mit Redoxsystem folgende Vorteile. Es handelt sich um eine Emulsion mit kontinuierlicher Wasserphase, welche gegenüber Wasser-in-Öl-Emulsionen oder wasserfreie Zubereitungen angenehmer in der Anwendung sind. Die Verwendung der Emulsionen mit Redoxsystem erlaubt den Verzicht auf synthetische Antioxidantien, insbesondere auf das toxikologisch bedenklichen Butylhydroxytoluol (BHT) und Natriummethyldiamintetraessigsäure (NaEDTA). Die spezifizierten Retinoide sind in der vorliegenden Erfindung selbst in Gegenwart von Sauerstoff stabil. Daher kann auf den erhöhten technischen Aufwand einer Herstellung und Abfüllung der Produkte unter Inertgas (z. B. Argon) verzichtet werden.

#### Patentansprüche

1. Retinoidhaltige Emulsionen mit kontinuierlicher Wasserphase zur topischen Anwendung, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Emulsion einen pH-Wert von  $7 \pm 1,8$  aufweist, nach 12 Wochen Lagerung der Emulsion bei 40°C in geschlossenen Glasgefäßen, gefüllt mit 1/3 der Emulsion und 2/3 Luft, mindestens 60% des Retinoids unzersetzt sind, und die Emulsion folgende Komponenten enthält:

A) Ascorbinsäure oder Derivate der Ascorbinsäure, einschließlich Dehydroascorbinsäure, oder Mischungen daraus, in einer Konzentration von 0,01 bis 15% bezogen auf die gesamte Emulsion,

B) ein oder mehrere Polyphenole mit einer Katecholstruktur mit konjugiertem Carbonyl-Kohlenstoffatom, außer Quercetin, in einer Konzentration von 0,01 bis 15% bezogen auf die gesamte Emulsion,

C) ein oder mehrere Puffer bestehend aus einer schwachen Säure oder einer schwachen Base und der entsprechenden Salze in einer Konzentration von 0,1 bis 30% bezogen auf die gesamte Emulsion,

D) ein oder mehrere Retinoide ausgewählt aus der Gruppe Retinaldehyd, Retinol und Ester des Retinols mit kurzkettigen (4 oder weniger Kohlenstoffatome) Fettsäuren in einer Konzentration von 0,01 bis 15% bezogen auf die gesamte Emulsion,

E) einem Vehikel in Form einer Emulsion mit kontinuierlicher Wasserphase, bestehend aus einer Ölphase, einer Wasserphase und Stoffen, welche die Emulsion physikalisch stabilisieren,

F) gegebenenfalls weiteren kosmetischen oder dermatologischen Wirk- und Hilfsstoffen.

2. Eine Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Derivat der Ascorbinsäure aus der Gruppe Dehydroascorbinsäure und Ester der Ascorbinsäure gewählt wird.

3. Eine Emulsion nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Ascorbinsäure, oder das Derivat davon, in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0% eingesetzt wird.

4. Eine Emulsion nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyphenol ein Flavonolglykosid mit Katecholstruktur ist und in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0%, bezogen auf die gesamte Emulsion, verwendet wird.

5. Eine Emulsion nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Flavonolglykosid aus der Gruppe Rutin, Diosmin, Hyperosid, Troxerutin oder Quercitrin gewählt wird.

6. Eine Emulsion nach Anspruch 1, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehr Polyphenole verwendet werden.

7. Eine Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Puffer aus der Gruppe Polycarboxylsäuren und deren Salze, Hydrogenphosphate und deren Salze oder organische Stickstoffverbindungen und deren Salze in einer Konzentration von 0,5–5,0%, bezogen auf die gesamte Emulsion, insbesondere aus der Gruppe Weinsäure/Natriumtartrat, Oxalsäure/Natriumoxalat, Malonsäure/Natriummalonat, Zitronensäure/Natriumcitrat, Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat oder Natriumdihydrogenphosphat/Natriumhydrogenphosphat gewählt wird.

8. Eine Emulsion nach dem Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserphase einen hydrophilen Gelbildner und ein C<sub>5</sub>  $\gamma$ -Polyol (z. B. Xylitol, Mannitol oder Glucose) oder ein Oligosaccharid und einen Stoff enthält, der als Kristallisationsunterdrücker oder -verzögerer wirkt, wobei dieser Stoff insbesondere die nichtkristallisierende Sorbitol Lösung 70% ist und diese durch katalytische Hydrierung von Stärkehydrolysaten hergestellt wird.

9. Eine Emulsion nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Gelbildner aus der Gruppe Alginate, Zello-sederivate, Xanthan Gummi, Stärke, -derivate, Aerosil®-Typen, Bentonite, Glycerolmonostearat und Poloxamer 127, insbesondere aus der Gruppe von polyelektrolytischen Polymeren, wie z. B. Polyacrylsäure, Carboxymethyl-cellulose oder Carrageenan, gewählt wird.

10. Eine Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Wasserphase 40–95% beträgt und



die Emulsion kein Natriumethyldiamintetraessigsäure (NaEDTA) oder Derivate davon und keine synthetische lipophile Antioxidantien und maximal 5% Tocopherol, insbesondere maximal 0,5%, jeweils bezogen auf die gesamte Emulsion, enthält.

11. Eine Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Stabilisator der Emulsion aus der Gruppe Myristyl-, Cetyl-, Stearylalkohol, Polysorbate, Sorbitanester, Blockpolymere (z. B. Poloxamere), Glycerolmono- 5  
fettsäureester (z. B. Glycerolmonostearat), Ester von Polycarbonsäuren und Fettalkohole, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren verestert mit Milchsäure, Zitronensäure oder Weinsäure (z. B. Glycerolstearatcitrat), Pemulen®, Lecithine und quartäre Ammoniumverbindungen gewählt wird, insbesondere mindestens zwei Emulgatoren gewählt werden, wobei einer ein positiv, negativ oder ampholytisch geladener Emulgator ist.

12. Eine Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Retinoid Retinaldehyd und/oder Retinol ist 10  
(all-trans oder cis-Isomere).

13. Eine Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 liegt.

14. Eine Emulsion nach einem der Ansprüche 1 13, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Wirk- und Hilfsstoffe aus der Gruppe Vitamine, Aminosäuren, pflanzliche und tierische Extrakte, Antioxidantien, Sonnenschutzmittel, 15  
pflanzliche Öle, Antiphlogistika, antimikrobielle Stoffe, Antibiotika, Antipsoriatika, Aknemittel oder Corticoide gewählt wird.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -